Istituto Benito Mussolini - Clinica della Tubercolosi
e delle malattie dell'Apparato Respiratorio (R. Università di Roma)
Direttore: On. Prof. Eugenio Morelli

Dott. OMODEI ZORINI ATTILIO
Aiuto e libero docente

Stato attuale della questione della vaccinazione preventiva della Tubercolosi

Estratto dalla "*Rivista di Patologia e Clinica della Tubercolosi*" Anno III - Fascicolo III

BOLOGNA
STABILIMENTI POLIGRAFICI RIUNITI
1929

Istituto Benito Mussolini - Clinica della Tubercolosi
e delle malattie dell'Apparato Respiratorio (R. Università di Roma)
Direttore: On. Prof. EUGENIO MORELLI

Stato attuale della questione della vaccinazione preventiva della Tubercolosi

Dott. OMODEI ZORINI ATTILIO
Aiuto e libero docente

La questione così importante della vaccinazione preventiva contro la Tubercolosi, a cui numerosissimi clinici e biologi hanno dedicato da decenni gran parte delle proprie energie (e noi dobbiamo citare tra i primi EDOARDO MARAGLIANO e la Sua Scuola), è oggi più che mai all'ordine del giorno, sopratutto per il vasto movimento scientifico e sociale che in diversi paesi, e specialmente in Francia e nelle Colonie francesi, si è verificato in questi ultimi anni per opera di CALMETTE e collaboratori. In realtà, anche l'Italia non può rimanere assente a questo vivo dibattito scientifico e si impone un largo e completo studio sperimentale di revisione dei vari metodi proposti, prima di passare all'applicazione pratica sull'uomo.

Ma, senza dubbio, già da un punto di vista teorico, e ancor prima di esaminare i risultati finora ottenuti, il problema appare di una grande complessità e di difficile attuazione pratica. Esso è intimamente connesso con quello della immunità acquisita alla tubercolosi e quindi risente diverse limitazioni. Infatti, poichè è conclusione quasi concorde degli studi di immunologia che la relativa immunità tubercolare si acquisti solo in seguito a una infezione con bacilli vivi e omologhi e non del tutto privi di virulenza, e che persista fino a quando persistono vivi i bacilli nell'organismo, ne deriva come logica conseguenza la inefficacia dei vaccini di bacilli morti o di materiale tubercolinico in genere. E ciò è confermato sia dagli esperimenti, sia dai risultati clinici. A nulla o ben poco hanno approdato gli innumerevoli tentativi di provocare una immunizzazione attiva negli animali da esperimento mediante bacilli uccisi coi più svarati metodi fisici, chimici o biologici; per quanto un certo numero di autori sostengano ancor oggi l'inutilità di tali vaccini (e dobbiamo ricordare MARAGLIANO e la sua scuola, LANGER, BESSAU) e qualche sperimentatore recente, come VERDINA, abbia ottenuto con modalità tecniche particolari una attenuazione nel processo di tubercolosi sperimentale nella cavia, *non può sfuggire a un occhio sereno e spassionato* che i dati raccolti sono piuttosto discordanti, i risultati modesti, le statistiche incomplete e unilaterali.

I vaccini con germi uccisi sono senza dubbio meno pericolosi di quelli

con germi viventi, *ma non hanno potere allergico* sull'animale e sull'uomo; sono capaci di determinare la comparsa di quantità anche notevoli di anticorpi, ma questo fatto non ha importanza per la genesi di una immunizzazione attiva, *la quale è di natura istogena*, non umorale. Almeno, per quello che è a nostra conoscenza con i mezzi di indagine attuali e non escludendo, anzi, pur ammettendo, che una parte di tale meccanismo immunitario ci sia ignota.

Ma, d'altro canto, la necessità di usare bacilli vivi e relativamente omologhi alla specie umana (poichè anche i vaccini eterologhi, come quelli derivati dagli animali a sangue freddo non hanno dimostrato efficacia immunizzante — vedi il generale insuccesso del vaccino Friedmann) — ci pone dinanzi alla difficoltà e al grave pericolo di poter causare col vaccino stesso una infezione tubercolare all'organismo ospite e forse anche la morte. Questa sola premessa deve tarpare le ali all'entusiasmo e render oltremodo prudenti e biologi e governi prima di permettere esprimenti umani su vasta scala. Logicamente, però, la via da seguire deve essere questa: cioè, agire con un ceppo di bacilli viventi relativamente omologhi e resi avirulenti per l'uomo e animali attivi.

Ma un'ultima pregiudiziale dovremo superare prima di passare in rivista i più importanti metodi proposti o in via d'attuazione. Poichè pare dimostrato, se non con generalità di voci, almeno da molte e autorevoli fonti, che il virus tubercolare può in determinate condizioni, non ben precisabili, assumere una forma filtrante, e trasmettersi dalla madre ai figli attraverso il filtro placentare, quale scopo potrebbe avere una vaccinazione, sia pur fatta nei primi giorni di vita? Noi arriveremo sempre troppo tardi e non provocheremo altro che una superinfezione in organismo tubercolare, cosa teoricamente non solo inefficace, ma dannosa.

Tuttavia, la pregiudiziale è forse più apparente che di pratica importanza; infatti è generalmente ammesso anche dai sostenitori più tenaci del virus filtrabile che la trasmissione transplacentare si avveri in uno scarso numero di casi e quindi non possa infirmare gran che la regola della infezione postnatale, per contagio. Calmette, sostenitore delle due teorie in apparenza antitetiche della filtrabilità del virus e dell'utilità della vaccinazione antitubercolare, è di questo avviso e attribuisce anzi all'esistenza dell'ultravirus i casi di insuccesso nel corso delle sue esperienze vaccinali.

Fatte queste indispensabili premesse dottrinali, e per non più dilungarci nel campo dell'immunologia, che ci porterebbe fuori del nostro tema, vediamo quali siano i metodi più in voga e quali i risultati e le conclusioni che se ne possano trarre.

I vaccini più usati si possono ricondurre ai tre tipi principali:

a) Vaccini preparati con bacilli tubercolari umani o bovini *uccisi al calore* (ad esempio: vaccino Maragliano).

b) Vaccini preparati con *bacilli viventi* di tubercolosi aviaria o di animali a sangue freddo, non virulenti per l'uomo (esempio: vaccino Friedmann).

c) Vaccini preparati con *bacilli viventi umani o bovini* attenuati per mezzo di lunga conservazione in sostanze chimiche (ad esempio: vaccini Giapponesi) o di colture in serie sopra mezzi speciali (ad esempio: vaccino BCG).

Tratteremo in esteso dei vaccini Maragliano, Friedmann e Calmette e accenneremo ad altri minori.

Vaccino antitubercolare di Maragliano

I primi studi di MARAGLIANO datano dal 1895, epoca in cui egli comunicava al Congresso Medico di Bordeaux di essere riuscito in animali di grossa taglia ad ottenere un certo grado di immunizzazione attiva, iniettando dosi moderate di bacilli tubercolari omologhi uccisi col calore. Il vaccino Maragliano è costituito da bacilli tubercolari di grande virulenza uccisi al calore, triturati, impastati con glicerina e sospesi nel veleno tubercolare integrale e insolubile. Viene applicato con la tecnica della vaccinazione Jenneriana nella regione deltoidea. Al punto di innesto si nota sin dalle prime ore la formazione di una zona di iperemia che si va accentuando, sì da presentare dopo ventiquattro ore la caratteristica cutireazione tubercolinica. Non compare nè febbre, nè reazione delle linfoghiandole regionali. Istologicamente si può dimostrare una lenta lisi batterica con la comparsa anche di elementi giganteschi ad azione fagocitaria. Dopo 30 o 40 giorni incominciano a comparire anticorpi nell'organismo vaccinato e così pure l'ipersensibilità alla tubercolina. MARAGLIANO cominciò ad applicare il suo metodo all'uomo nel 1902, ma solo nel 1907 venne iniziato un servizio regolare di vaccinazione nell'Ambulatorio della Clinica Medica di Genova. I vaccinati ammontano ormai a oltre 20.000.I risultati pubblicati da MARAGLIANO e dai suoi collaboratori depongono per un valore protettivo del metodo. Così pure in provincia di Brescia, da CURTI, nella Clinica Pediatrica di Milano, da CATTANEO, venne fatto largo uso di tal genere di vaccinazione, pare, con buon esito, tanto che all'ultimo Congresso Nazionale di Tisiologia, tenutosi a Roma nel settembre u. s. venne votato un ordine del giorno che invita il Governo ad estendere il metodo su vasta scala sull'uomo.

Sono pure favorevoli alla vaccinazione con bacilli morti il PONNDORF, che usa egli pure la via percutanea, vaccino poco adoperato per la profilassi, ma più per la terapia, il BESSAU, il LANGER, il MORO e il PETROFF, ecc. In generale però, come già si è detto, i risultati sono piuttosto modesti e discordi; si confonde spesso l'azione antigena di un vaccino con quella immunizzante; l'affermazione del successo non è sempre ben documentata e sopratutto mancano statistiche su un grande numero di malati seguiti per lunghi anni, con accertamento preciso della loro morbilità e mortalità per tubercolosi. L'opinione dominante e più diffusa è quindi improntata a scetticismo.

Vaccino Friedmann

Nè miglior fortuna è toccata al famoso vaccino FRIEDMANN, che fu così in voga pochi anni fa e che venne ampiamente controllato non solo in Germania ma anche all'Estero. Esso è composto di cultura viva di bacillo tubercolare della tartaruga apatogeno per l'uomo. Il vaccino è allestito direttamente dalle culture fresche del germe e vien preparato in tre dosi diverse: forte, debole, debolissimo. A scopo profilattico viene introdotto per via endomuscolare, nei glutei. Al punto di inoculazione per lo più non si manifesta reazione alcuna. In qualche caso invece si nota la comparsa di un infiltrato costituito da cellule epiteloidi e giganti che può rammollirsi e dar origine ad una fistola. Tali infiltrati si risolvono col tempo. La rea-

zione generale è lieve e consiste in un modico rialzo termico. La vaccinazione si può fare ai bambini con cutireazione negativa, usando cc. 0,5 della dose debole, per quanto l'Autore la esegua in soggetti già in stato allergico. L'esperienza preventiva di FRIEDMANN è piuttosto scarsa e non supera qualche centinaio di casi. Furono pubblicati buoni risultati da altre parti, ma mancano ampî controlli. D'altronde, al vaccino stesso non venne riconosciuto alcun potere immunizzante dalle concordi ricerche di LANGE, BESSAU, SELTER e recentemente di ULENHUT. Si tratta di un bacillo acido resistente più vicino ai germi saprofiti che non al tipo umano o bovino e che nell'uomo si comporta come un corpo estraneo.

Ma ultimamente, come già si è accennato, si è tentato di trovare un vaccino composto di bacilli vivi e relativamente omologhi all'uomo, cioè di tipo umano o bovino. Ricordiamo i tentativi di diversi biologi Giapponesi tra cui il SHIGA, il quale coltiva bacilli di Koch in brodo glicerinato contenente quantità più o meno grandi di *tripaflavina* e più di recente l'ARIMA, OHNAVA che hanno cercato di sopprimere l'acido-resistenza del bacillo umano coltivandolo in mezzi addizionati con una *saponina*, la quale impedisce la formazione dei grassi e della cera. La virulenza del germe si attenua grandemente in tali condizioni, ma non si arresta del tutto. Gli Autori hanno già esteso le loro osservazioni all'uomo a scopo profilattico e terapeutico, ma finora l'esperienza è scarsa e mancano larghe ricerche di controllo.

Ed eccoci ad altri studiosi che, superando ogni limite imposto dalla prudenza, si sono rivolti direttamente ai bacilli omologhi e viventi, inoculandoli negli animali e nell'uomo a dosi piccolissime.

WEBB e WILLIAMS hanno tentato questo metodo di vaccinazione, oltre che in animali di laboratorio, anche in tre bambini nati da genitori tubercolosi, introducendo per mezzo di iniezioni successive un numero definito di bacilli e in generale nella progressione di 1, 3, 5, 8, 12, 18, 25, 35, 50, 75, 100, 250. In due di essi non si verificò alcun fenomeno spiacevole, ma non comparve ipersensibilità tubercolinica, Nel terzo, dopo poche iniezioni, si manifestò una evidente tubercolosi locale e nei gangli regionali.

Anche SELTER si è posto su questa via ed ha vaccinato 9 infanti con dosi di bacilli umani viventi e virulenti variabili da 10 a 10.000. Le dosi più forti determinarono focolai di suppurazione, le piccole furono ben tollerate. In tutti la cutireazione divenne positiva. Uno di essi moriva tre mesi dopo la vaccinazione per broncopolmonite. All'autopsia si trovava un nodo tubercolare nella regione dell'innesto, ma le emulsioni degli organi interni non infettavano le cavie, quantunque si rinvenissero bacilli, sopratutto nelle ghiandole linfatiche.

Vaccino Calmette

Ed eccoci giunti al vaccino che più fa parlare di sè in questi tempi e che di gran lunga è il più diffuso di tutti i precedenti, specialmente per l'atteggiamento delle Autorità Sanitarie francesi che hanno permesso la divulgazione del metodo, voglio dire il vaccino BCG, così detto da CALMETTE, perchè egli ha voluto aggiungere alla sua iniziale quelle dei suoi due fedeli collaboratori: BOUQUET e GUÉRIN.

CALMETTE e GUERIN, oltre 20 anni fa, convinti che l'immunizzazione non possa derivare se non da bacilli vivi, hanno studiato per lunghi anni

un metodo che togliesse ai germi la loro virulenza e capacità tubercoligena, pur rispettando quella immunizzante, e si sono attenuti al sistema di coltivare un ceppo di bacillo bovino per lunga serie di trapianti su patate imbevute di bile di bue pura, addizionata di glicerina nel 5%. Dopo la bellezza di 230 trapianti nello spazio di 13 anni hanno ottenuto un ceppo che ha perduto, a loro avviso, ogni virulenza per tutti i mammiferi, per i gallinacei e il piccione. Le esperienze vennero condotte su vasta scala sui bovini, sulle scimmie, sulle cavie e sui conigli. Di particolare importanza appaiono sopratutto quelle condotte su oltre 70 scimpanzé e cercopitechi nell'Istituto Pasteur di Kindia, nella Guinea francese, dalle quali risulta che l'inoculazione e l'ingestione di forti dosi di BCG, fino a 100 milligrammi, è inoffensiva. Essa non provoca lesioni tubercolari e determina solo una fugace tumefazione dei gangli linfatici regionali. L'ascesso freddo frequente nelle iniezioni sotto-cutanee si svuota rapidamente e guarisce. Le scimmie vaccinate, messe a contatto con animali artificialmente infetti di tubercolosi e contagiosi, e con controlli sani, dimostrarono una netta ed indiscutibile resistenza all'infezione; tale stato di immunità artificiale dura all'incirca un anno, ma può esser mantenuto mediante rivaccinazione per via orale. Il BCG in determinate dosi rendeva gli animali sensibili alle reazioni tubercolinice, per quanto non in modo costante.

Risultati brillantissimi si sarebbero ottenuti nel campo veterinario, confermati presso di noi da A. ASCOLI e in Francia da diversi Autori (GUÉRIN, RICHARD, BOISSIÈRE, ecc.) CALMETTE consiglia di inoculare i vitelli nei primi giorni di vita mediante iniezioni sottocutanee di 50 milligrammi di BCG ripetendo la vaccinazione ogni anni. Infatti anche in questi animali il periodo immunitario non si estenderebbe oltre i 12-18 mesi.

Nei piccoli animali da esperimento, conigli e cavie, pur così sensibili al virus tubercolare, si può ottenere uno stato di immunità mediante iniezioni endovenose di piccole dosi BCG (2-3 milligrammi e fino a 10). Quando si superano queste dosi e si arriva ai 20 miligrammi per via intracardaca si possono provocare noduli tubercolari nei vari organi, i quali però non tendono a progredire e a dare il quadro noto della tubercolosi generalizzata e mortale, non caseificano, bensì tendono dopo qualche mese alla trasformazione fibrosa. Segue guarigione perfetta anatomica con restitutio ad integrum. Questi interessanti risultati sono stati in parte confermati da KRAUS e GERLACH, le due massime Autorità immunologiche Viennesi. Questi Autori, inoculando 20 milligrammi di BCG nel peritoneo delle cavie, ottennero una tubercolosi estesa, con evidenti segni di caseosi, con possibilità di retrocultura e di trasporto dell'infezione in altri animali da esperimento. Così stanno le cose dopo quattro settimane dall'inoculazione. Ma se si lasciano in vita gli animali, dopo 5 o 6 mesi non rimangono più le tracce macroscopiche dell'infezione e solo si trovano le vestigia istologiche. Il trasporto dell'infezione ad altri soggetti e le retroculture risultano negative. Le conclusioni di KRAUS e GERLACH sono quindi in definitiva favorevoli al vaccino CALMETTE, malgrado che dimostrino che non è perduta del tutto la sua virulenza, come pretende il biologo francese; i germi mantengono un certo grado di virulenza ed anzi è in base a questo fatto essenziale per KRAUS e GERLACH che essi hanno attività immunizzante, analogamente a quanto succede per il vaccino antirabbico, anticarbonchioso ecc.

Dal 1921 CALMETTE e collaboratori sono passati alla vaccinazione umana che vien fatta per via orale nei primi 10 giorni di vita, mediante emulsioni

culturali fresche (di non oltre 10 giorni) dosate in modo che 1 centimetro cubo contenga 400 milioni di bacilli. I neonati introducono il vaccino mescolato ad acqua o a latte in 3 giorni consecutivi; in tutto ingeriscono 3 cc. di emulsione batterica corrispondenti a 1 miliardo e 200 milioni di germi.

CALMETTE preferisce la via orale alla sottocutanea, ritenendo che l'intestino dei neonati abbia un potere assorbente molto più forte di quello degli adulti, oltre a non essere inquinato da germi comuni, in modo che una quantità sufficiente di vaccino venga assorbita e si costituisca quella sinbiosi tra bacillo e linfocita atta secondo lui a indurre lo stato di immunità. L'immunità così ottenuta durerebbe un anno o due e si rendono quindi necessarie nuove vaccinazioni biennali.

Dal 1921 ad oggi l'esperineza col BCG ha assunto vaste prouorzioni sia in Francia sia all'Estero. In Francia vennero vaccinati oltre 80.000 infanti e un numero maggiore nelle Colonie Francesi. Vaccinazioni col BCG furono condotte in Belgio, Olanda Rumenia, Polonia, Norvegia, Grecia, Italia, Russia. In America il metodo venne adottato a New Work.

I dati statistici di CALMETTE e collaboratori sono di una eloquenza, a prima vista, impressionante. CALMETTE dice che la mortalità per tubercolosi infantile pari in Francia al 25% nel primo anno di vita dei nati e vissuti in ambienti infetti si è ridotta all'1% o poco più. Vennero pure fatti tentativi di immunizzazione mediante inezioni sottocutanee di vaccino BCG in bambini che avevano superato il periodo più favorevole per la vaccinazione orale (i primi 15 giorni di vita) e con buoni risultati immediati.

Qual'è il meccanismo di immunizzazione nei vaccinati? CALMETTE ha notato che la ipersensibilità tubercolina interviene molto tardi, due o tre mesi dopo la vaccinazione e in una piccola percentuale dei casi (10-15%); ma egli nega valore dimostrativo alle cutireazioni che non ritiene necessarie allo stabilirsi di uno stato immunitario, appunto perchè per lui non è indispensabile la costituzione di un focolaio anatomico tubercolare nell'organismo. Ciò che si deve ottenere e che egli attua col suo vaccino è la impregnazione dell'apparato linfatico con bacilli vivi, ma privi di virulenza, cosocchè ne nasca una benefica « simbiosi tra germe e linfocita ».

Questa, in rapida sintesi, l'opera e le idee dell'illustre batteriologico francese che da 30 anni ha dedicato le sue energie e la sua attività a questo assillante problema umanitario. E indubbiamente l'autorità acquistata da CALMETTE, il suo noto entusiasmo e la sua passione di apostolo nel campo tubercolare impongono la massima prudenza nella critica e una benevola aspettazione di ulteriori risultati nel campo umano. Attualmente sono state nominate tre Commissioni internazionali per lo studio batteriologico, clinico e veterinario del vacino BCG. Quest'ultima Commissione ha già dato parere nettamente favorevole, nel mentre che le prime due si sono riservate nel loro giudizio, non possedendo tuttora elmenti sufficienti.

In generale, si essiste a questo fenomeno: mentre in Francia per quasi unanimità di voci (POIX, SERGENT, LEURET e COSSIMON, WEILL-HALLÉ ecc.) in Italia (A. ASCOLI, BONACCORSI) in altri paesi (TZEKOVITZER, SAYÉ, DOMINGO, MIRABELL, INAMURA e TAKACHAKI, LANGER ecc.) si sono ottenuti risultati favorevoli, in Germania ed in Austria persiste un vivo senso di diffidenza e di ostilità più o meno palese; MEINICKE, SORGO, LANGER, NOBEL, CHIARI, SOLÈ e in parte, come già si è detto, KRAUS e GERLACH, in Italia

Bocchini, in Scandinavia, Wallgren, in Inghilterra Tailleurs e Greenwood sono i nomi dei principali oppositori.

Vediamo quali siano le obiezioni principali al metodo Calmette.

1°) *Possibile ricomparsa dela virulenza.*

E cioè, è ammissibile che il bacillo bovino reso a-virulento da numerosi trapianti in bile glicerinata, introdotto nell'organismo del neonato o in animale da esperimento, riacquisti in tutto o in parte il proprio potere patogegno?

Calmette, pur non potendo escludere che con qualche artificio di laboratorio tuttora ignoto si possa ridonare la virulenza al suo vaccino, sostiene che esso inoculato anche a forte dose in bambini non è più virulento, non è più coltivabile in retroculture, non è più infettante per altri animali. È su questo punto che esistono le maggiori divergenze tra il biologo francese e i tedeschi Nobel, Solè, Kraus e Gerlach, che hanno invece ottenuto nelle cavie e nel coniglio veri e propri tubercoli trasmissibili ad altri animali e coltivabili. È nota la recente polemica tra Calmette e Nobel in cui il primo ribadisce i suoi concetti e accusa gli Austriaci di errori di tecnica e di usare dosi troppo grossolane. È certo però che il quesito non è del tutto risolto e che questo dubbio rappresenta lo scoglio più grave dinnanzi al quale giustamente si sono fermate le autorità sanitarie tedesche e austriache e non certo per un residuo di astio politico, come rileva giustamente Ceconi. Infatti, anche al di fuori del campo sperimentale, si conoscono alcuni casi clinici di meningite tubercolare insorta dopo la inoculazione del vaccino, casi però non dimostrativi, secondo Calmette, perchè il germe trovato nel liquor non venne coltivato, per cui non si può sapere se si trattasse del bacillo bovino BCG o di un bacillo umano preesistente nell'organismo.

Un'altra storia clinica viene riferita di recente dal « Journal des Praticiens » da due Medici francesi. Essi raccontano che un loro collega malato da 10 anni di lebbra si era deciso a sottoporsi a una serie di iniezioni col vaccino BCG, secondo il metodo consigliato da Pons e Chastel. Gli vennero praticate 4 iniezioni alla distanza di 7 o 8 giorni, le prime due di 10 milligrammi di vaccino, le ultime nientemeno di 500 milligrammi (sic!). Alle iniezioni seguono ascessi locali che si aprono all'esterno con scolo abbondante di pus, ricco di bacilli di Koch; nello stesso tempo si sviluppano i segni di una tubercolosi polmonare a rapida evoluzione con formazione di caverne, che porta l'ammalato a morte nello spazio di sei mesi. Gli Autori ritengono che il vaccino abbia fatto precipitare le condizioni del collega e preparato il terreno allo sviluppo di una tubercolosi preesistente e fino allora latente.

Tuttavia pare stranissimo, se non si tratta di un errore tipografico, che siano state fatte iniezioni con dosi così massive di vaccino (500 milligrammi!); se ciò è vero, mi sembra che l'esperimento sia troppo grossolano e ponga più che altro una questione di coscienza per i medici che l'hanno consigliato o permesso, piuttosto che servire di argomento per il dibattito scientifico.

Comunque, allo stato attuale delle cose, non si può dire che il bacillo BCG sia del tutto avirulento; *esso è un bacillo attenuato*; in realtà, anche le esperienze degli oppositori, e in ispecie quelle di Kraus e Gerlach ci dimostrano che il vaccino non determina lesioni mortali negli animali più

sensibili ed inoculato anche a forte dose dà origine a una tubercolosi che guarisce nello spazio di 5 o 6 mesi. È un dato di importanza fondamentale e che in definitiva è favorevole al metodo CALMETTE.

2°) *Assenza di ipersensibilità alla tubercolina nei soggetti vaccinati.*

Viene rivolta l'accusa a CALMETTE che i suoi vaccinati non sempre reagiscono alla tubercolina, oppure che le reazioni di ipersensibilità sono tardive e irregolari. Tuttavia, è ammesso anche dai più tenaci allergisti, vedi NEUFELD, che immunità e ipersensibilità non vanno sempre parallele e che una parte del meccanismo immunitario sfugge alle nostre indagini e non rientra nel campo allergico. Abbiamo già rilevato che CALMETTE non ritiene indispensabile una cutireazione positiva per l'insorgenza dell'immunità, poichè col suo vaccino egli non ottiene focolai tubercolari, ma solo riesce a impregnare l'organismo, e specialmente l'apparato linfatico, con babilli BCG.

3°) *Casi di insuccesso immunitario col BCG.*

CALMETTE ammette che in qualche caso il vaccino non riesca a premunire. Forse in questi casi il contagio è troppo massivo e immanente, o avviene quando l'immunizzazione non si è costituita, oppure si tratta di lesioni preesistenti da virus filtrabile. Del resto, egli commenta, nessun metodo di vaccinazione preventiva contro altre malattie infettive pone al riparo da eventuali insuccessi. Non si può quindi pretendere che il vaccino BCG sia costante nei suoi effetti.

4°) *Obiezioni contro i dati statistici di* CALMETTE.

È in questo campo che CALMETTE ha forse gli oppositori più tenaci.

È nota generalmente la grande difficoltà di raccogliere dati statistici esenti da critica e che rispondano a tutti i requisiti richiesti; è noto pure che si tratta di materia facilmente alterabile in mani esperte per condurre a una dimostrazione piuttosto che ad un'altra. MEINICKE a questo proposito osserva che dei casi vaccinati da CALMETTE nei primi anni (1300 circa) solo la terza parte ebbe più tardi rapporto diretto con malati di tubercolosi aperta. Inoltre le famiglie che concedono i propri bambini per la vaccinazione sone quelle che obbediscono meglio ai precetti igienici; infine, anche ammettendo che il procedimento di CALMETTE sia ottimo, l'importanza sua viene limitata dal fatto che anche l'infezione tubercolare contratta naturalmente nell'infanzia non difende da superinfezioni in periodo tardivo.

Come si vede agevolmente, l'opposizione di MEINICKE non è molto valida, perchè nella grande quantità di vaccinati si comprendono numerose famiglie sia abituate a una vita igienica sia viventi in pessime condizioni economiche e sociali; inoltre la grande maggioranza dei vaccinati venne tenuta secondo CALMETTE in continuo contatto con i loro genitori ammalati. Per quanto riguarda l'ultima obiezione si può ribadire a MEINICKE che pure essendo vero che talvolta l'infezione primaria non salva da una reinfezione endogena o esogena, in quanti altri casi essa rappresenta la base della immunità acquisita!

Un'altra sottile opposizione vien fatta da WALLGREN. Questi dice che la vaccinazione col BCG praticata in ambiente contagiato e contagiante lascia incerti se l'immunità specifica ottenuta sia dovuta al vaccino o all'infe-

zione naturale. Consiglia la seguente prova: Si prenda un certo numero di bambini, figli di tubercolosi, e si pratichi la vaccinazione col BCG solo nella metà di essi; poi tutti vengano allontanati dalla famiglia per due o tre mesi, in modo da permettere che si affermi lo stato immunitario sia artificiale, sia naturale, in capo al qule si restituiscano alle madri per l'allevamento. Solo in questo modo, secondo l'autore Scandinavo, si potrebbero trarre delle conclusioni utili dopo due o tre anni, verificando le condizioni di salute dei componenti i due gruppi e controllando gli eventuali casi di morte con autopsia. La mancanza delle autopsie è infatti un'altra accusa rivolta alle esperienze di CALMETTE.

L'esperienza voluta da WALLGREN non è certo di facile attuazione e urta contro sentimenti umanitari; inoltre verrebbe turbata, come rileva BRUSA, dall'influenza deleteria di un allattamento artificiale indispensabile in tale caso. Comunque l'esperimento venne praticato da A. ASCOLI sugli animali e con esito favorevole per il metodo CALMETTE.

Dobbiamo accennare ancora al punto più delicato della questione statistica. CALMETTE viene seriamente attaccato da varie parti, ma sopratutto da un inglese, il GREENWOOD, insegnante di statistica medica all'Università di Londra, il quale l'accusa di aver alterato grossolanamente le cifre della mortalità infantile per tubercolosi nel primo anno di vita nei figli di tubercolosi o comunque esposti a grave pericolo di contagio, accusa già in parte rivoltagli anche da TAILLENS. Infatti i dati di CALMETTE differiscono in modo sorprendente da quelli di KIER-PETERSEN e OSTENFELD e del WEINBERG.

CALMETTE, in base ain dati di WEINBERG, aveva affermato che la mortalità per tubercolosi dei figli di tisici nel primo anno di vita è del 25%; invece le cifre di WEINBERG concordano con quelle di KIER-PETERSEN e OSTENFELD, di BERGMANN e DÄNNER nel fissare la mortalità in questione fra il 5e e il 10%. Inoltre, il GREENWOOD rileva che i dati forniti da CALMETTE vanno diventando sempre più scarsi man mano che progredisce l'età dei bambini vaccinati, cioè man mano che si procede nell'epoca più importante per l'indagine.

CALMETTE alle critiche di GREENWOOD ha risposto sugli « Annali dell'Istituto Pasteur » di quest'anno, ricadendo però nello stesso errore a proposito dei dati di WEIBERG; egli dice testualmente: « Une statistique pubbliée par Weinberg avait étali, qu'à Stuttgart, de 1873 à 1889, la mortalité des enfants de zéro à un an par tuberculose était due pour 30,53% à la mère tuberculose, pour 29,88% au père tuberculeux; pour 31,92% à la mère et au père tuberculeux ». Infatti le cifre citate *non si riferiscono alla mortalità per tubercolosi, ma alla mortalità generale*. Si noti che a quell'epoca la statistica di WEINBERG della mortalità dei bambini in ambiente non infetto nel primo anno di vita era nientemeno che del 23%.

Altra deformazione avrebbero subito i dati di KIER-PETERSEN e OSTENFELD nelle mani di CALMETTE. Gli Autori succitati avevano trovato che su 245 neonati da genitori tubercolosi (e vissuti in ambiente infetto) nel primo anno di vita ne erano morti 10, dei quali 12 per tubercolosi (controlli anatomici). CALMETTE anche qui confonde la mortalità per tubercolosi con la mortalità generale e parla del 7.70% dei casi, invece del 4.9%.

Un ulteriore esempio delle inesattezze di CALMETTE risulta dai dati che seguono:

« MARGARETE ROEPKE, egli scrive, riassumendo i dati relativi a 78 bambini ha riscontrato una mortalità del 30.8% per quelli che sono stati in

contatto con malati all'ultimo stadio della tubercolosi e del 25% allorchè si trattava di lesioni avanzate, mentre la mortalità era nulla, allorchè il contatto era avvenuto con forme lievi della malattia».

In realtà, i dati della ROEPKE si riferiscono non a 78 bambini, ma a soli 36. La cifra di 78 riefrita da CALMETTE si ottiene dalla tabella dell'Autrice tedesca sommando fra di loro le prime quattro cifre della prima colonna, cioè contando due volte i bambini sopravvissuti e tre volte quelli morti. La ROEPKE ha notato sei casi di morte per tubercolosi su questi 36 bambini, il che corrisponde a una percentuale del 16.7%.

Ma il GREENWOOD rileva nuove stranezze nelle statistiche proprie di CALMETTE. Questi riferisce che su 3808 bambini vaccinati al 1° dicembre 1927 da meno di un anno, il 38.2% delle morti si erano avute tra il sesto e il dodicesimo mese di vita e solo il 12.17% nel primo mese. Se queste cifre rispondessero a verità si tratterebbe di un gruppo di bambini di natura eccezionale, poichè in esso si sarebbe verificata una mortalità maggiore nella seconda metà del primo anno di vita e una assai bassa nel primo mese di essa, mentre, come si sa, accade di regola il contrario: così in Inghilterra nel 1926 il 45.38% delle morti fra bambini minori di un anno si è avuto nel primo mese di vita e solo il 23.38% nella seconda metà del primo anno. GREENWOOD si meraviglia come CALMETTE non abbia cercato di spiegare un comportamento statistico così paradossale. GREENWOOD però non pensa che si tratta di soggetti vaccinati, in cui quindi l'andamento generale dela mortalità può essere turbato dalla vaccinazione.

In definitiva, quindi, aspre critiche vengono mosse a CALMETTE, alcune delle quali, come le ultime citate, minano anche all'onestà e all'autorità del ricercatore. Tuttavia noi dobbiamo ammettere che in un argomento così vasto e complesso e in un campo così infido come quello delle statistiche si possano compiere delle inesattezze di calcolo, e siamo ben lungi dall'infirmare la figura di biologo e l'onestà scientifica di CALMETTE, che si è acquistato da tempo fama sicura di cultore appassionato della tisiologia. Per noi, anche trascurando per ora i dati statistici, su cui potrà far luce solo il futuro e sui quali riferirà la Commissione dei clinici appositamente eletta, hanno un massimo valore i dati sperimentali e l'esperienza nettamente favorevole in campo veterinario. Che si tratti di un ceppo di bacilli del tutto avidulento, è per lo meno dubbio; siamo più propensi a ritenerlo un ceppo attenuato e capace di provocare nell'animale una relativa immunità alla reinfezione. Molto significative ci sembrano a questo proposito le esperienze di controllo di KRAUS e GERLACH. Che sia avvenuto qualche caso di meningite tubercolare dovuta al bacillo BCG, non lo possiamo escludere; tuttavia la rarità dell'inconveniente non infirmerebbe granchè lo enorme vantaggio di una quasi generale prevenzione da quella terribile nemica del genere umano, che è la tubercolosi. Viene acconcio il paragone con la terapia salvarsanica della sifilide, che si è affermata vittoriosamente ed è sempre considerata come la terapia di elezione, malgrado le non rarissime morti da crisi nitritoidi.

La via ci sembra tracciata in un campo fecondo. Certo è prematuro diffondere in pratica un metodo non del tutto inocuo, e bene han fatto le autorità sanitarie tedesche ad impedirlo. Ma è necessario che nelle cliniche ed in Istituti appositi si compia un esteso studio sperimentale del metodo come di altri metodi con bacilli morti, allo scopo di contribuire validamente alla soluzione del problema scientifico e sociale.

RIVISTA DI PATOLOGIA E CLINICA
DELLA
TUBERCOLOSI

ORGANO UFF. DELLA SOCIETÀ ITALIANA FASCISTA DI STUDI SCIENTIFICI SULLA TUBERCOLOSI

ORGANO UFFICIALE DELLA " FONDAZIONE FORLANINI "

REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE: BOLOGNA, VIA DANTE, 6

Per l'abbonamento rivolgersi all'Amministrazione in Via Dante, 6 - Bologna
Per l'ITALIA L. 70 - Per l'ESTERO L. 100

Dirigere manoscritti, opuscoli, libri, giornali in cambio alla Redazione - Bologna Via Dante, 6